

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 408

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Paul, Albert ZELLER

Né 24 Janvier 1940 à PARIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES
A LA VITAMINE B 12.
A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'URTICAIRE
AVEC ALLERGIE A LA VITAMINE B 12
BIOLOGIQUEMENT DÉMONTRÉE

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI

1969

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Paul, Albert ZELLER

Né le 24 janvier 1940 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES A LA VITAMINE B 12.

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'URTICAIRE

AVEC ALLERGIE A LA VITAMINE B 12

BIOLOGIQUEMENT DEMONTREE

-:-

Président : Monsieur R. DEGOS (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1969



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E),
 BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E),
 CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.),
 DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD
 d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A),
 HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M),
 LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-
 SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G),
 MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P),
 PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTHILLIS (D),
 PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J),
 STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN

Georges BROUET

1er assesseur

Daniel BARGETON

2e assesseur

Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	{ DELMAS (A)
.....	{ HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie patho-	DELARUE (J)
logiques à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
.....	{ JAYLE (M.F)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
.....	{ POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre per-	BOURLIERE (F)
sonnel)	HARTMANN (L)
.....	{ BUGNARD (L)
Biophysique médicale	{ DJOURNO (A)
.....	{ DOGNON (A)

Biophysique médicale		
à titre personnel		KELLERSHOHN (L)
- -		GOUGEROT (L)
- -		ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale		MATHE (G)
Génétique fondamentale		LEJEUNE (J)
		{ COUJARD (R)
Histologie et Embryologie		{ TUCHMANN-
		{ DUPLESSIS (H)
à titre personnel		RACADOT (J)
Microbiologie		FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie		TOURNIER (P)
à titre personnel		BARBIER (P)
Parasitologie		LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée		MERKLEN (F.P)
à titre personnel		LOEPER (J)
Pharmacologie		{ BOISSIER (J.R)
		{ LECHAT (P)
		{ BARGETON (D)
Physiologie		{ MALMEJAC (J)
		{ PARROT (J)
à titre personnel		DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports		SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale		FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie		COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive		BOYER (J)
Médecine du Travail		DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie		DEROBERT (L)
Pathologie exotique		BRUMPT (L.C)
		{ BUGE (A)
		{ BRICAIRE (H)
Pathologie médicale		{ CORNET (A)
		{ HOUSSET (E)
		{ LAROCHE (Cl.)

Pathologie médicale

à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)

Pathologie et Thérapeutique

générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieu- ses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

Clinique des maladies du sang		BERNARD (J)
(Broussais)		ANDRE (R)
à titre personnel (hématologie)		BOUSSER (J)
-	-	DREYFUS (B)
-	-	DEPARIS (M)
	{ Bicêtre	MILLIEZ (P)
	{ Broussais	PEQUIGNOT (H)
	{ Cochin	BARIETY (M)
Cliniques médi-	{ Hôtel-Dieu	DREYFUS (G)
cales	{ Pitié	BOUDIN (G)
	{ Saint-Antoine	CONTE (M)
	{ -	KOURILSKY (R)
	{ -	JUSTIN-
Clinique médicale propédeutique		BESANCON (L)
(Broussais)		LEMAIRE (A)
Clinique thérapeutique médicale		DOMART (A)
(Saint-Antoine)		BOUVRAIN (Y)
Clinique et Séméiologie médicales		RAMBERT (P)
(Antoine-Chantin)		WOLFROMM (R)
Séméiologie médicale (Laïboisière)		
-	- (Pitié)	
-	- (Rothschild)	
Clinique d'Hydrologie et de Cli-		DEBRAY (Ch)
matologie (Bichat)		GIBERTON (A)
à titre personnel		
Clinique médico-sociale du diabète		DEROT (M)
sucré et des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
(Hôtel-Dieu)		RICHER (G)
Clinique néphrologique (Necker)		CROSNIER (J)
à titre personnel		
-		
Clinique de Génétique médicale		ROYER (P)
(Enfants-Malades)		
Clinique des maladies des enfants		MOZZICONACCI (P)
(Enfants-Malades)		
Clinique médicale infantile et de		MARIE (J)
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		BRISAUD (H)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		LESOBRE (R)
à titre personnel		
Clinique de pédiatrie et de pué-		THIEFFRY (S)
riculture (Saint-Vincent-de-Paul)		

MM.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	{ LEDOUX-
	{ LEBARD (M)
	{ LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)
2°- <u>Chirurgie</u>	
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	{ LAURENCE (G)
Pathologie chirurgicale	{ KUSS (R)
	{ N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A)
Chaires de Cliniques :	
Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

	{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	{ -	BAUMANN (J)
Cliniques chi-	{ Cochin	LEGER (L)
rurgicales	{ Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	{ St-Antoine	GOSSET (J)
	{ Salpêtrière	SICARD (A)
	{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirur-		
gicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirur-		
gicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirur-		
gicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopé-		
dique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopé-		
dique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopé-		
dique et traumatologique		
(Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et		
orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile		
et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-		
vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thora-		
cique (Laennec)		MATHEY (J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAI-
		NES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gy-		
nécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale		
(Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale		
(Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gy-		
nécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie		
(Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J)
Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la }
Bibliothèque }
Conservateur du Musée d'His } M.le Docteur HAHN(A)
toire de la Médecine }
Conservateurs { Mlles DUMAITRE (P),
{ LAURENT (H), Le NOIR (G)
{ Mmes CONTET (J),
{ FORGET (F), Mlles DU-
Bibliothécaires { ROZOY (M.F.),
{ ROBERGE (D),
{ Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

— 4 —

A mes PARENTS

A ma FEMME

A mon FILS

A mon Maître

Monsieur le Professeur Robert DEGOS

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Qui m'a fait bénéficier de
son excellent enseignement

A Monsieur le Docteur

Jean-Jacques MEYER DE SCHMID

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse

Et m'a guidé attentivement
dans ce travail en me
faisant bénéficier avec
toute sa gentillesse de sa
grande compétence de cli-
nicien et d'allergologiste

A mon Maître

Monsieur le Professeur Jean HEWITT

Dans son service j'ai pris
goût à la dermatologie

•

LES ACCIDENTS ALLERGIQUES A LA VITAMINE B 12.

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'URTICAIRE

AVEC ALLERGIE A LA VITAMINE B 12

BIOLOGIQUEMENT DEMONTREE

-:-

La fréquence de l'utilisation de la vitamine B12 est telle qu'on peut incontestablement la qualifier d'excessive. De médication anti-anémique précise elle est devenue le pain quotidien du médecin et du malade, souvent dans des indications discutables ou inutiles.

Au regard de cette abondance de prescriptions les accidents dus à l'emploi de cette médication apparaissent comme rarissimes ; la vitamine B12 est dans l'ensemble admirablement supportée.

Il n'en est pas moins vrai que des accidents cutanés existent et qu'il peut être dangereux de les méconnaître. A propos d'une observation où la démonstration de l'allergie à la vitamine B12 a été faite de façon certaine par le test de transformation lymphoblastique, en même temps qu'était éliminée une allergie au cobalt contenu dans la molécule, nous avons fait une revue générale de ces accidents que nous rapportons ici.

Nous nous proposons :

- Dans un premier chapitre de rappeler l'historique, la constitution chimique et l'action physiopathologique de la vitamine B12.

- Ensuite, après un bref historique des accidents rapportés, de relater dans un second chapitre notre observation, puis la totalité des accidents observés, en les classant ainsi :

- 1) accidents de type anaphylactique aigu : choc.

2) accidents allergiques à type de :
urticaire, eczéma, érythème du 9° jour.

3) manifestations acnéiques.

- Dans le troisième chapitre, d'exposer les différentes hypothèses qui ont été avancées quant à l'étiologie des accidents allergiques, les travaux qui s'y rapportent, et les discussions qu'à notre avis ces considérations étiologiques font naître.

CHAPITRE 1

HISTORIQUE, STRUCTURE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE B12

-:-

L'histoire de la vitamine B12 se déroule en trois phases.

1) WHIPPLE, MIGNOT et MURPHY établirent en 1925 et 1926 les uns sur le chien, les autres sur l'homme, la valeur thérapeutique du foie de veau dans l'anémie pernicieuse. Alors commencèrent de nombreuses recherches pour identifier le principe actif et l'isoler. CASTLE et TOWNSEND démontrèrent en 1929 qu'une action identique à celle du foie était obtenue en associant la viande de boeuf et le suc gastrique, d'où la notion d'un double facteur, facteur intrinsèque lié au suc gastrique, facteur extrinsèque dont la nature vitaminique fut démontrée plus tard.

2) Entre 1940 et 1945 on crut avoir découvert la substance antipernicieuse : l'acide ptérogyl glutamique ou acide folique ; les contrôles ultérieurs obligèrent à abandonner ces espérances.

3) En 1948 enfin, on parvint à isoler du foie une substance cristallisée, sous forme

de cristaux rouges, ayant une action sur le développement du lactobacillus lactis Dorner, et à des doses de l'ordre du gamma une puissante action antibactérienne ; quatre équipes de chercheurs annoncèrent pratiquement au même moment cette découverte ; parmi eux RICKES, LESTER SMITH, WIJMEGA.

Le fait que l'activité de cette substance ait été renforcée par les extraits de l'antré pylorique confirma qu'il s'agissait bien du facteur extrinsèque, autrement dit de la vitamine B12.

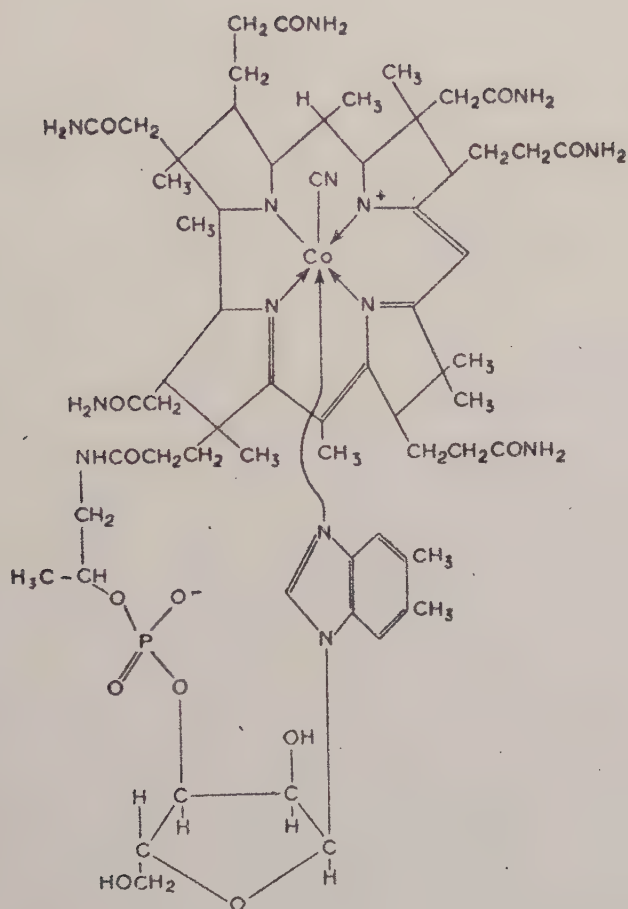
Isolement et structure de la vitamine B12.

La vitamine B12 ainsi que l'acide folique, joue un rôle capital comme coenzyme dans de très nombreuses réactions biochimiques.

Elle peut être isolée à partir d'extraits de foie et à partir de microorganismes qui seuls la synthétisent, parmi ceux-ci le streptomyces griseus et le streptomyces aureofaciens. Cette seconde source est pratiquement la seule utilisée actuellement dans l'industrie pharmaceutique ; les vitamines B12 commerciales sont ainsi en quelque sorte des sous-produits de la streptomycine.

Sa structure est très différente de celle des autres vitamines ; son noyau prosthétique ressemble à celui de l'hème ; elle comporte outre le noyau tétrapyrrolique, un atome de cobalt et un système nucléotidique (phosphate ribose, base purique).

En voici le schéma emprunté au livre de LECOQ



Cette structure est surprenante par plusieurs aspects :

- 1- la base nucléotidique (5,6 diméthyl benzimidazole) n'a jamais été rencontrée ailleurs dans la nature ;
- 2- la liaison ribose-base est du type alpha-glucoside alors que cette liaison est du type bêta dans tous les acides nucléiques ;
- 3- le ribose est phosphorylé en 3, ce qui est très rare.

Il existe de nombreux composés voisins qui ont l'activité de la cyanocobalamine ou seulement une partie de cette activité.

- 1- les uns diffèrent par la nature du radical uni au cobalt :

CN	:	cyanocobalamine
OH'	:	hydroxocobalamine
NO ₂	:	Nitritocobalamine

- 2- dans d'autres composés la base du nucléotide n'est pas le 5-6 diméthylbenzimidazole mais une autre base.

Rappel de la physiologie de la vitamine B12.

La vitamine B12 est apportée par l'alimentation, liée aux protéines (lait, viande) ; libérée sous l'action des enzymes protéolytiques du tube digestif, elle est alors susceptible

de se lier à de nouveaux accepteurs protéiques, en particulier au facteur intrinsèque.

L'action du facteur intrinsèque commande l'absorption physiologique de la vitamine. Cette absorption active de la vitamine B12 par l'intestin, limitée à l'état normal est augmentée jusqu'à un nouveau plafond en présence de facteur intrinsèque. Lors de l'ingestion de grosses doses de vitamine B12, se produirait alors une simple diffusion à travers la membrane intestinale et la vitamine apparaîtrait alors à l'état libre dans le plasma ; dans ce cas son élimination urinaire est rapide. Absorbée dans des conditions normales la vitamine B12 est liée dans le plasma à une alpha 2 globuline qui a une capacité latente de fixation ; les besoins d'un homme adulte sont estimés à un chiffre variant selon les auteurs de 1 à 5 gammas par jour ; les réserves totales de l'organisme sont inférieures à 500 gammas.

Facteur essentiel de la croissance et de la division cellulaire elle intervient dans la synthèse des acides nucléiques et notamment de l'acide desoxyribo nucléique. Elle intervient ainsi dans la synthèse des protéines, dans le métabolisme des glucides et aussi des lipides favorisant la transformation du carotène en vitamine A.

Elle participe avant tout à la régénération des tissus de la moëlle osseuse ; en son absence la production des globules rouges devient vite anormale.

Elle intervient dans la maturation des cellules épithéliales.

Son action neurotrophe semble spécifique ;

elle protège ainsi l'intégrité des fibres myélinisées du système nerveux central et périphérique.

Par son intervention dans les processus de transméthylation, elle peut aussi se substituer à la choline et à la méthionine et avoir une action lipotrope.

Sa carence est caractérisée par une diminution des groupes S-H ; enfin antagoniste de l'Histamine elle serait un facteur antiallergique utile.

En thérapeutique :

L'indication absolue et impérieuse de son emploi est l'avitaminose B12 avec ses aspects avant tout hématologiques et neurologiques, que cette avitaminose soit due à une carence d'absorption ou exceptionnellement dans cette contrée du monde à une carence d'apport.

Il faut à cet endroit rappeler que prescrite devant une anémie qui n'est pas due à sa carence, elle est inutile mais aussi dangereuse. Il existe de nombreuses indications secondaires de la vitamine B12, que ce soit en hépatologie, en neurologie, comme facteur de croissance, ou en dermatologie.

Ce qu'il faut surtout souligner, comme le fait BOIVIN, c'est que, bien que les indications impérieuses soient précises et relativement rares, la vitamine B12 est assez souvent prescrite abusivement, avec une posologie excessive, d'après les données expérimentales incertaines, parfois même sans justification possible ; sans doute parce que, très faiblement toxique, le médecin est assuré que sa prescrip-

tion sera sans risque pour le malade.

A ce sujet, il est vrai que les accidents sont en nombre minime en regard de l'énorme utilisation thérapeutique qui en a été faite, mais l'étude que nous allons exposer montrera qu'ils sont parfois redoutables.

--:-

CHAPITRE 11

ACCIDENTS ATTRIBUES A LA VITAMINE B12

-:-

1 - Historique :

Les premiers à avoir mentionné des accidents dus à la vitamine B12 sont YOUNG et ULRICH en 1951, puis BEDFORD en 1952 ; ils parlaient d'accidents allergiques sans en préciser la nature.

En fait, il faut attendre 1953 pour que des observations précises soient rapportées par J.J. MEYER DE SCHMID, 2 cas d'érythème du 9^e jour et 1 cas d'eczéma ; il ne semble d'ailleurs pas, d'après cet auteur, que les médecins aient depuis porté une grande attention à ces aspects des accidents de la vitamine B12 ; il pense pourtant avoir observé depuis lors plusieurs cas d'allergie à la vitamine B12, surtout à type d'eczéma ; la preuve absolue qu'il cherchait n'a été retrouvée que très récemment dans l'observation d'urticaire que nous rapportons plus loin.

GILLESPIE en 1955 mentionne un cas d'urticaire à la vitamine B12 :

UNGLEY en 1955, parle, sans précisions cliniques, de 3 cas d'allergie à cette vitamine ;

LAGERHOLM en 1958 mentionne encore un cas d'urticaire.

C'est en 1958 aussi que pour la première fois on signale des accidents acnéiformes qui semblent dus aux injections de vitamines B12 (ADE, JADASSOHN).

A partir de 1961 des cas de choc anaphylactique grave, parfois mortel sont signalés :

BORODULIN	1961
ROY	1961
MARINKOVIC	1962
PORTIGLIATTI	1962
HOVDING	1968

En 1968 PUISSANT et coll. font le point sur les accidents acnéiques observés.

2 - Nous rapportons maintenant l'observation de J.J. MEYER DE SCHMID, qui est à l'origine de ce travail.

Madame D..., 68 ans, consulte le 14 octobre 1967 pour une urticaire datant de 6 mois.

En mars 1967 la malade a fait une chute avec contusions multiples et fractures de côtes ; fatiguée par cet accident elle se voit prescrire une cure de 10 injections intramusculaires, à raison d'une injection tous les 2 jours, d'une ampoule de 5000 gammas d'hydroxocobalamine.

C'est 24 heures environ après la 8° injection que survient un prurit extrêmement intense avec une urticaire généralisée, qui, depuis persiste sans interruption, avec des éléments

de taille variable allant de petites papules à de vastes placards ; elle est résistante aux médications usuelles antihistaminiques, plutôt exagérée par une cure d'allergoglobuline.

La survenue de cette urticaire au cours de ce traitement par la vitamine B12 faisait suspecter le rôle déclenchant de cette médication.

Des tests épicutanés ayant été négatifs, la preuve de cette allergie allait être recherchée à l'aide d'un test de transformation lymphoblastiques ; il fut pratiqué à l'hôpital Broussais le 13 octobre 1967 dans le laboratoire du professeur HALPERN, par le docteur AMACHE avec l'hydroxocobalamine utilisée pour le traitement.

Ce test de transformation lymphoblastique (TTL) se montra très positif avec 14 % de cellules blastiques sur toutes les lames, le témoin n'en montrant que 3,7 %.

Pour rechercher une allergie possible au cobalt contenu dans la molécule de vitamine B12, que certains travaux pouvaient permettre d'incriminer, on pratiqua un TTL avec le chlorure de cobalt, en même temps que des TTL avec du sulfate de Nickel et de l'acétate de Nickel. Tous ces tests furent totalement négatifs, montrant 0,7 % de cellules blastiques.

Ainsi la preuve du rôle déclenchant de la vitamine B12 dans cette urticaire était apportée ; restait à envisager la raison pour laquelle, comme cela arrive souvent au cours de certaines urticaires déclenchées par les antibiotiques ou l'aspirine, cette urticaire se prolongeait au delà de l'effet déclenchant de l'antigène qui était à son origine.

Dans notre observation comme dans de nombreuses observations, une allergie microbienne semble avoir été la raison de ce prolongement et c'est par une désensibilisation qu'on est parvenu à y mettre fin.

En effet, les tests intradermiques furent pratiqués avec du vaccin antistaphylococcique, antistreptococcique, et de l'anatoxine antistaphylococcique.

C'est une très forte positivité à la 48^e heure au vaccin antistaphylococcique pur (papule très prurigineuse 40/55, et à l'anatoxine 15/20) qui fit entreprendre une désensibilisation à l'anatoxine.

En bref, déclenchement d'une urticaire à la 8^e injection d'hydroxocobalamine soit au 15^e jour du traitement, incontestablement lié à la vitamine B12 et non au cobalt, mais persistance ensuite de l'urticaire dont l'entretien a été rapporté à une allergie microbienne ; cet entretien pose néanmoins, nous le verrons plus loin, un certain nombre de problèmes.

3 - Nous allons voir maintenant les différentes observations qui ont été rapportées ; nous les classerons selon les aspects réalisés :

- 1) accidents anaphylactiques sévères,
- 2) manifestations allergiques de moindre gravité urticaire, eczéma, érythèmes toxiques,
- 3) manifestations acnéiques.

1) Les accidents anaphylactiques avec ou sans manifestations cutanées sont les

plus fréquemment rapportés.

De gravité variable ils sont souvent sévères, parfois mortels.

Ils ont été l'occasion de discussions et de travaux visant à déterminer l'élément responsable : impuretés issues du liquide de fermentation de streptomycètes, conservateur, cobalt inclus dans la molécule, molécule de cyano ou d'hydroxocobalamine elle-même.

Les manifestations cliniques de ces accidents n'ont rien qui les distinguent des accidents anaphylactiques d'autres origines : manifestations mineures telles que oedème apparaissant en différents points du corps, placard ortié au point d'injection, urticaire, malaise, fièvre, survenant dans les minutes ou les heures suivant l'injection.

C'est assez souvent la non reconnaissance de ces manifestations comme signes d'alarme qui fut responsable d'accidents plus sévères.

Les manifestations majeures, de survenue brutale, quelques secondes à quelques minutes après l'injection, sont bien connues : sueur, pâleur, angoisse, accélération du rythme cardiaque, chute tensionnelle, respiration courte et superficielle.

Chaque fois que nous l'avons pu, nous avons mentionné l'origine de la vitamine B12. Quand cette origine n'est pas précisée c'est que les auteurs cités ne nous ont pas permis de le faire.

De même nous avons été aussi précis que ces observations le permettaient en ce qui concerne le mode d'administration de la vitamine,

les aspects cliniques observés, la date de survenue de ces manifestations par rapport aux injections des vitamines B12, mais bien souvent ces observations pèchent par imprécision.

. L'observation de YOUNG et ULRICH en 1950 est la première en date ; à cette occasion ces auteurs incriminèrent les impuretés d'une préparation de vitamine B12, concentrée à partir d'une culture de streptomycès.

Leur malade, biermérien, avait déjà un passé allergique chargé (nombreuses réactions allergiques après injections d'extraits de foie). Quand la vitamine B12 concentrée à partir d'une culture de streptomycès fut essayée de nouvelles manifestations allergiques apparurent qui firent utiliser alors une vitamine B12 concentrée à partir d'extraits de foie ; les incidents alors cessèrent mais la reprise de la préparation issue de streptomycès entraîna cette fois ci un collapsus grave.

Quand, enfin, on put utiliser une vitamine B12 cristallisée issue d'une culture de streptomycès tout se passa sans incident.

Les tests intradermiques chez ce malade donnèrent les résultats suivants :

Extrait purifié de ———>urticaire au point
foie 1/100.000 d'injection

Vitamine B12 concen- ———>urticaire au point
trée à partir du foie d'injection
1/1000

Extrait purifié de foie avec Thiamine 15 Unités/cc —————> Urticaire au point d'injection

Vitamine B12 concentrée à partir de culture de streptomycès. —————> Erythème de 15 mm de diamètre au point d'injection.

Thiamine —————> Pas de réaction

Vitamine B12 cristallisée —————> Pas de réaction

Streptomycine —————> Pas de réaction

Cette observation commande un certain nombre de remarques :

- les manifestations allergiques ne sont pas précisées,
- en ce qui concerne les tests :
 - . aucune étude de témoins ne fut pratiquée.
 - . la réaction obtenue après l'injection intra-dermique de vitamine B12 concentrée issue d'une culture de streptomycès n'est pas concluante (simple érythème) alors qu'au contraire, bien qu'il n'y ait eu aucun incident signalé lors des injections intramusculaires de vitamine B12 extraite du foie, l'intra-dermo réaction est positive à ce produit.
- . BORODULIN rapporte en 1961 un cas de collapsus cardiovasculaire immédiatement consécutif à l'injection de 200 gammas d'une vitamine B12 d'origine non précisée.

Madame A..., 29 ans, chez qui un diagnostic de

maladie de Hodgkin avait été porté, était traitée depuis février 1960 par des injections de vitamine B12 et des corticoïdes.

En novembre 1960, 2 à 3 minutes après l'injection sous-cutanée de 200 gammas de vitamine B12, elle accuse brusquement des précordialgies violentes ; on constate alors dyspnée, tachycardie (120) et éruption urticarienne généralisée ; quand on prend la tension 6 à 7 minutes plus tard, la malade est déjà en meilleur état (T. A. : 9/4). En deux heures la situation se normalise entièrement, la malade a reçu des injections de caféine, de camphre, de corticoïde.

La possibilité d'une toxicité est éliminée par l'auteur car 11 autres malades ont reçu des injections d'une préparation de vitamine B12 de cette même série. Les corticoïdes poursuivis seuls n'ont entraîné aucun incident.

Un test intradermique est pratiqué dans la fosse susépineuse : 0,1 ml d'une ampoule de cette vitamine B12 (100 gammas par millilitre). Dans les deux minutes qui suivent apparaissent :

- une réaction in situ à type d'oedème prurigineux qui durera deux heures,

- une forme mineure de choc anaphylactique : urticaire généralisée en petits éléments de la taille d'une tête d'épingle, hyperémie du visage et du cou, sensation d'oppression thoracique, dyspnée, cyanose des extrémités, tachycardie. La tension artérielle n'est pas mentionnée.

Trente minutes plus tard, ces signes ont disparu.

Trois tests intradermiques pratiqués chez

trois malades traités depuis longtemps par cette vitamine B12 et n'ayant jamais présenté d'incidents, furent négatifs.

. ROY, en 1961, signale un cas de mort subite après une injection de vitamine B12.

Son malade, un indou de 48 ans, diabétique, qui avait déjà présenté des réactions urticariennes après des injections de vitamine B1, montra des signes d'inquiétude immédiatement après l'injection de B12 ; quelques instants plus tard son pouls était imprenable, sa respiration difficile. Malgré corticoïdes et antihistaminiques injectables, il mourut en moins de 15 minutes.

Les deux cas suivants sont eux aussi dramatiques :

. MARINKOVIC, en 1962, relate le cas d'une ouvrière de 30 ans, enceinte de trois mois et demi, anémique, qui, traitée pendant 15 jours per os par une préparation contenant de la vitamine B12, se vit ensuite prescrire une série injectable de vitamine B12, 50 gammas par injection, une injection tous les deux jours.

Dès la seconde injection on remarqua un oedème prurigineux au point de piqure.

La troisième injection (cinquième jour du traitement) fut suivie quelques minutes plus tard d'un état de choc (urticaire généralisée, tension artérielle imprenable, perte de connaissance).

Elle reçut une injection sous-cutanée d'adrénaline, une injection intraveineuse de calcium ; la situation se rétablit rapidement, mais elle avorta dans la journée.

Un test par scarification avec la vitamine B12 incriminée fut positif.

MARINKOVIC conclut à la responsabilité de la vitamine B12 et pense que la malade a dû se sensibiliser lors de l'ingestion de vitamine B12.

. Voici l'histoire rapportée par PORTICLIATI.

Une jeune femme de 34 ans, sans aucun passé allergique connu, reçoit au 8^e mois d'une grossesse sans incident, après découverte d'une anémie légère, des injections de 100 gammas de B12 (là encore aucune précision sur la nature de la B12 utilisée). A la troisième injection, dans les secondes qui suivent, apparaissent un rash orticarien et un collapsus cardiovasculaire. Transportée d'urgence à l'hôpital elle meurt dans la demi-heure qui suit. Le nouveau-né anoxié meurt dix minutes après la délivrance aussitôt pratiquée.

L'examen nécropsique fait par ordre de l'autorité judiciaire, ne fait découvrir qu'une stase aiguë généralisée des viscères.

Signalons que l'examen des ampoules non utilisées, à la recherche d'un corps toxique fut absolument négatif.

. HOVDING, en 1968, décrit le cas d'un biermrien de 67 ans, sans aucun antécédent allergique.

Le malade fut traité de 1949 à 1965 par des injections intramusculaires d'extraits de foie. De 1965 à 1966 la cyanocobalamine remplaça les extraits hépatiques ; en 1966 l'hydroxocobalamine fut utilisée.

Alors qu'il n'avait jusque là présenté aucune réaction à cette thérapeutique, moins de deux minutes après une injection en avril 1967, apparurent les symptômes d'un choc anaphylactique : collapsus cardiovasculaire, anxiété, prurit généralisé, lipothymie.

La situation se rétablit après une injection de 0,75 mg d'adrénaline par voie sous-cutanée. Le prurit et un érythème fugace évoluant par poussées, persistèrent pendant une quinzaine de jours.

Voici les tests qui furent pratiqués :
(voir page 40).

2) A côté de ces tableaux sévères, on a décrit des manifestations allergiques de moindre gravité, en particulier des urticaires (dont nous avons déjà vu qu'elles pouvaient se produire au cours de véritables chocs).

. BEDFORD, en 1952, signale des incidents allergiques, sans plus de précision, après des injections de vitamine B12, concentrée à partir de streptomycès.

GILLESPIE, en 1955, relate le cas d'une malade biermerienne qui, traitée pendant 8 ans sans incident par divers extraits de foie, se sensibilisa à ces extraits et présenta une réaction urticarienne après chaque injection.

Substances utilisées	Concentrations utilisées.	Doses-test	Réactions
Cyanocobalamine avec 1,5 % de Phénylcarbinol. Préparation commerciale.	100 gammas/ml	0,05 ml	Papule
Hydroxocobalamine Préparation commerciale	"	"	"
Hydroxocobalamine très purifiée	"	"	"
Cyanocobalamine préparée à partir d'une hydroxocobalamine très purifiée	"	"	"
Coenzyme B12	"	"	"
Méthylcobalamine	"	"	"
Phénylcarbinol	1,5 %	"	Absence de réaction
Chlorure de Cobalt	10 ⁻⁶	"	Absence de réaction

Des manifestations identiques apparurent quand fut utilisée une vitamine B12 injectable. On eut alors recours à des préparations orales, aucun trouble nouveau n'apparut.

. UNGLEY, en 1955, signale trois cas de manifestations allergiques à une préparation cristallisée de vitamine B12.

. LAGERHOLM, en 1958, fait lui aussi mention d'un cas d'urticaire après une injection de vitamine B12 ; ce cas a donné lieu à des explorations que nous relaterons plus loin.

3) Nous l'avons vu, déjà en 1953, des accidents toxidermiques après injections de vitamine B12 avaient été signalés par J.J. MEYER DE SCHMID qui rapportait alors trois observations, deux cas d'érythème morbilliforme, un cas d'eczéma.

. La première observation concernait un malade de 21 ans, atteint d'un ictère catarrhal, apyrétique, traité par 1000 gammas de vitamine B12, en injections tous les deux jours. Au 9^e jour de ce traitement, l'apparition d'une fièvre (37°8) qui durera trois jours, d'un prurit généralisé, d'une éruption morbilliforme, avaient conduit à l'arrêt du traitement. L'éruption était totalement effacée au 12^e jour, soit après trois jours d'évolution.

Les épidermo réactions et intradermoréactions à cette vitamine B12 furent négatives. Une semaine plus tard la reprise de ce traitement ne s'accompagna d'aucun incident.

. La seconde observation fait mention d'un prurit intense et d'une éruption morbilliforme non accompagnée de fièvre, survenue à la 6° injection de vitamine B12 (au 9° jour) chez un malade atteint d'un zona abdominal particulièrement douloureux.

Au 4° jour de ce traitement le malade avait reçu 1 million de Pénicilline par jour ; dès les premiers signes cette thérapeutique est arrêtée, mais le prurit et l'éruption persistent ; ils ne cesseront qu'après arrêt de la vitamine B12, en 48 heures.

Tests et contre épreuve ne purent être pratiqués.

. La troisième observation relate l'apparition d'eczéma suintant génito crural et frontal, au cours d'un traitement de vitamine B12 (1000 gammas quotidien). Ce malade, diabétique, souffrant de douleurs fulgurantes, était antérieurement atteint d'un intertrigo génito crural à peine visible. Trois à quatre jours après l'arrêt de la vitaminothérapie les manifestations cutanées disparaissent.

. Comme d'autres traitements avaient accompagné les injections de B12 (pénicilline, aspi-rine, vitamine B1, méthiomine), sont alors pratiqués :

a) une contre-épreuve :

deux injections de 1000 gammas de B12 sont faites en deux jours ; dès le second jour, les lésions réapparaissent, identiques dans leur siège et leur intensité.

b) une épidermo-réaction et une intradermo-réaction alors que les nouveaux accidents sont effacés. Les deux tests sont négatifs, mais

dans les 24 heures l'eczéma aigu des bourses réapparaît, sans cette fois qu'existent les lésions frontales.

4) Nous finirons ce chapitre par l'étude des accidents acnéiformes consécutifs à des injections de vitamine B12.

1- C'est en 1958 que ADE en fit la première observation ; chez trois femmes qui avaient reçu des injections de B12 apparurent, chez l'une une poussée acnéiforme congestive, et chez les deux autres une poussée d'eczéma séborrhéique. Aucun traitement halogéné ou hormonal n'avait été précédemment entrepris.

2- JADASSOHN, à la même époque décrivit une poussée acnéique survenue "juste après" un traitement par la vitamine B12.

Le même auteur signala un nouveau cas en 1960. Cette acnée avait débuté trois à quatre jours après le début d'une série d'injections de B12.

Dans aucune de ces observations il n'était question d'antécédents acnéiques chez ces patientes.

3- Le point sur ces incidents du traitement parentéral par les vitamines B12 est fait en 1967 par PUISSANT, VANBREMEERSH, MONFORT et LAMBERTON. Ils écrivent avoir observé "de nombreux cas d'éruptions acnéiques manifestement déclenchées par des cures intensives de vitamine B12" (1000 à 5000 gammas par voie intramusculaire), et ils leur reconnaissent les caractères suivants :

- leur fréquence est plus grande chez les femmes,

- le début a souvent un caractère aigü,
- l'aspect est souvent particulier :
 - . par la dissémination sur le visage et le cou,
 - . par le caractère toujours très pustuleux.
- elles sont souvent rebelles
 - . surtout s'il existe une couperose du visage,
 - . ou s'il existe des antécédents d'acné.
- l'hydroxocobalmine semble le plus souvent en cause.

Il n'y a pas jusque là d'interprétations pathogéniques à ces manifestations.

Ces incidents apparaissent aujourd'hui très fréquents à ceux qui, devant toute acnée ancienne en poussée ou devant une acnée d'apparition récente, recherchent systématiquement la notion d'une cure de vitamine B12 parentérale en nommant à la malade les différentes préparations qui contiennent de la vitamine B12.

CHAPITRE 111

ETUDE DES FACTEURS JUGES RESPONSABLES DES ACCIDENTS ALLERGIQUES DES VITAMINES B12

-:-

Dans ces accidents allergiques après injections de vitamine B12, ont été incriminés :

- 1) des impuretés résiduelles issues du liquide de fermentation de streptomycès, d'où la vitamine B12 est la plus souvent extraite (BEDFORD).
- 2) Le Cobalt inclus dans la molécule de cobalamine (ROSTENBERG et PERKINS).
- 3) Un conservateur, le phénylcarbinol, largement utilisé dans les préparations industrielles (LAGER OLM et coll.).
- 4) La molécule de cyano ou d'hydroxocobalamine elle-même (HOVDING, MURRAY LIPTON, et STEIGMAN).

1) BEDFORD, dont nous avons déjà mentionné les travaux plus haut, suggère que les impuretés des préparations commerciales de vitamines B12 étaient responsables des propriétés antigéniques de la vitamine B12.

Ayant constaté de nombreux incidents après des injections intramusculaires de cette vitamine, issue du liquide de fermentation de streptomyces griseus, il chercha à déterminer le responsable : la vitamine B12 elle-même ou des impuretés.

Voici les préparations utilisées dans ses investigations :

A Solution de vitamine B12 commerciale issue du liquide de fermentation de streptomycines 20 mg/ml.

B Préparation commerciale de B12 extraite à partir du foie, 10 mg/ml.

C Solution de vitamine B12 extraite comme A du liquide de streptomyces, mais purifié par cristallisation et donc contenant une plus faible proportion d'impuretés.

Cent personnes ayant présenté des incidents aux injections de B12 par voie intra-dermique reçurent :

0,1 ml de A 0,2 ml de B 0,1 ml de C.

L'auteur ne reconnaît comme positive que les papules résultantes de 5 mm de diamètre et plus. Voici les résultats :

Tests intradermiques positifs.

		0,1 mg A	0,2 mg B	0,1 ml C
Homme	73	9	0	1
Femme	27	5	0	1
Total	100	14	0	2

Il est à signaler que sur les 100 personnes testées, 52 avaient reçu à une ou plusieurs occasions dans les 5 dernières années, des antibiotiques :

49 de la pénicilline,
7 de la streptomycine,
4 de l'auréomycine,
2 du chloramphénicol.

48 n'avaient tout contact avec un antibiotique.

Le deuxième tableau montre la relation entre la positivité des tests à la vitamine B12 et les traitements antérieurs par les antibiotiques (voir page 48).

Puisque la relation entre des réactions intradermiques positives à un produit et le phénomène de sensibilité générale à ce même produit n'est pas absolue, BEDFORD poursuivit ainsi ses explications.

Deux groupes furent constitués :

groupe 1 : 14 personnes A positif
groupe 11 : 14 personnes A négatif

Les injections furent faites en intramusculaire profond.

1- d'abord 2 ml de A au groupe 1
et 2 ml de A au groupe 11

2- suivies deux jours plus tard de l'injection de 4 ml de B au groupe 1
4 ml de B au groupe 11

3- suivies 2 semaines plus tard de l'injection de 2 ml de C au groupe 1
2 ml de C au groupe 11

	Antibiotiques antérieurement	A positif	C positif	Pas d'anti- biotiques antérieurement	A positif	C positif
Homme	43	6	1	30	3	0
Femme	9	4	1	18	1	0
Total	52	10 (19%)	2	48	4 (8%)	0

4- Puis encore 2 jours plus tard

2 ml de A au groupe 1

2 ml de A au groupe 11

Les temps 2) et 3) ne donnèrent lieu à aucun incident. Les résultats de l'expérience 1) et 2) sont superposables :

chez ceux qui avaient antérieurement reçu des antibiotiques 26 % ont présenté des manifestations anormales après l'injection de A.

tandis que chez ceux n'ayant pas reçu antérieurement d'antibiotiques 11 % seulement réagirent anormalement.

Les réactions varièrent, d'un tableau de sensibilité douloureuse au point d'injection avec fièvre, frissons, malaise de la 6^e à la 24^e heure, à un tableau de simple douleur spontanée et à la pression au point d'injection.

Au total, pour BEDFORD, malgré le trop petit nombre de cas, il est clair que le facteur responsable n'est pas la vitamine B12 elle-même, mais une impureté présente dans A, absente dans la solution B, à l'état de traces dans C.

Cette substance est sans doute issue du liquide de fermentation de streptomycès. Les personnes autrefois traitées par antibiotiques semblent d'après cette étude deux fois plus exposées.

Pour Bedford toujours, à l'inverse, des injections de vitamine B12 du type A risquent d'exposer à des sensibilisations ultérieures aux antibiotiques.

2) Parmi les hypothèses soulevées, ROSTENBERG et PERKINS introduisent celle du rôle du cobalt inclu dans la molécule dans la sensibilité à la vitamine B12.

Chez un malade de 20 ans, présentant un eczéma de contact au Nickel et au Cobalt, vérifié par des tests épicutanés, les auteurs lors de tests intradermiques découvrirent une sensibilité à la vitamine B12 cristallisée.

Substance	Concentration	Réaction
Nitrate de cobalt	1/10 000	++
Nitrate de cobalt	1/100 000	+
Nitrate de Nickel	1/10 000	+
Nitrate de Nickel	1/100 000	<u>±</u>
Vitamine B12	1/100 000	+

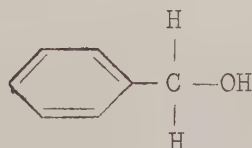
Des études systématiques de sensibilité aux vitamines B12 chez des sujets sensibles au Cobalt n'ont pas été faites à notre connaissance.

A l'inverse la recherche d'une sensibilité au cobalt chez des sujets allergiques à la vitamine B12, faite par plusieurs auteurs, a toujours été négative (HOVDING, J.J. MEYER DE SCHMID).

3) LAGERMOLM, LODIN et GENTELE en 1958 avancèrent une autre hypothèse, celle de la responsabilité du conservateur utilisé dans les préparations commerciales de vita-

dans les préparations commerciales de vitamine B12.

Les conservateurs les plus utilisés sont, selon leurs recherches, le parachlorométacresol (chlorcresol) et le phénylcarbinol (ou benzylalcool, phénylméthylalcool, alpha hydroxytoluène).



Les sources les plus importantes du phénylcarbinol sont les baumes du Pérou et de Tolu

Son effet local d'anesthésique l'a fait utiliser largement dans de nombreux topiques locaux ; il a un effet bacteriostatique à la concentration de 1 %, un effet bactéricide de 1 à 3 %.

Les seules manifestations de sensibilité connues à ce produit sont dues à l'application de topiques le contenant.

Son utilisation comme conservateur s'accroît, notent ces auteurs.

C'est l'apparition d'une urticaire après injection d'une vitamine B12 contenant du phénylcarbinol qui fut la raison de l'étude suivante.

Chez ce sujet, l'étude de la numération des plaquettes immédiatement avant l'injection de la B12 en cause, et 60 minutes après, montra les résultats suivants :

avant	439 000
60 minutes après	45 000

Le test fut répété et donna des résultats identiques.

Le même test fut pratiqué chez le même malade avec une préparation de B12 cristallisée ne contenant pas de conservateur : il fut négatif.

De plus l'utilisation thérapeutique chez ce malade de cette même préparation sans conservateur fut parfaitement tolérée.

Pour vérifier qu'il ne s'agissait pas d'une action toxique directe du phénylcarbinol sur les plaquettes, mais bien d'une manifestation allergique, une série de tests aux thrombocytes fut pratiquée sur des sujets témoins :

- 1- avec une B12 sans conservateur
- 2- avec le phénylcarbinol seul, à la même concentration que dans la préparation suspecte.

Tous ces tests furent négatifs.

Comme le phénylcarbinol ne dissout pas le caoutchouc il est peu probable que la préparation ait pu être souillée par le caoutchouc des flacons-doses ; le mode de préparation industrielle n'est pas non plus en faveur d'une telle hypothèse.

Les constatations de LAGERHOLM ne semblent pas avoir donné lieu à d'autres travaux, hormis le test au phénylcarbinol auquel HOVDING soumit son malade, et qui fut négatif ; les autres conservateurs utilisés, en particulier le mercurothiolate sodique n'ont jamais été

mis en cause.

4) Les allergies à la vitamine B12 semblent s'être faites plus rares avec les progrès obtenus dans l'obtention de vitamine B12 hautement purifiées.

a- c'est ce qui conduisit HOVDING à incriminer non plus des impuretés, mais la molécule de vitamine B12 elle-même.

Nous avons rapporté plus haut les tests qu'il fit sur son malade biermérien qui avait présenté un choc anaphylactique après une injection d'hydroxocobalamine. Les résultats furent positifs à toutes les préparations de vitamine B12 utilisées pour les tests.

b- l'expérimentation animale faite par MURRAY LIPTON et STEIGMAN semble renforcer cette hypothèse.

Ces auteurs tentèrent de créer une sensibilisation à la vitamine B12 chez le cobaye, cherchant à obtenir ainsi des altérations du système nerveux central en interférant sur le métabolisme normal de la vitamine.

S'ils échouèrent sur ce dernier point, ils parvinrent néanmoins à développer une sensibilisation de type tuberculinique à la vitamine B12.

1- dans une première expérience, ils utilisèrent pour la première injection faite en intracutanée, une vitamine B12 préparée à partir de fermentation de streptomycètes. L'émulsion utilisée pour cette injection initiale contenait, outre la vitamine B12, des mycobacterium tuberculosis, tués et séchés, un agent émulsionnant, ARLACEL A, et une huile

minérale légère.

Un groupe de 8 animaux reçut donc cette préparation ; nous l'appellerons groupe 1.

Deux groupes de contrôle furent constitués :

- l'un de 8 animaux n'ayant reçu aucune injection, groupe ll.
- l'autre de 8 animaux ayant reçu mycobactérium, ARLACEL et Huile, mais non la vitamine B12, groupe lll.

28 jours plus tard :

des tests intradermiques de vitamine B12 cristallisée à 3 concentrations différentes 200 gammas, 20 gammas et 2 gammas / 0,10 ml furent pratiqués et lus aux 5°, 24°, 48° et 72° heures.

Tous les animaux du groupe 1 furent positifs à la dose de 200 gammas ; seuls deux d'entre eux furent positifs à la dose de 20 gammas.

Aucun ne le fut à la dose de 2 gammas ;

Aucune réaction ne fut observée à la 5° heure ; aucun animal des groupes ll et lll ne présenta de réactions positives.

2- la seconde expérience, concerna deux groupes de 8 animaux.

Le premier groupe reçut la même injection préparatoire que le groupe 1 de la première expérience, c'est à dire vitamine B12 issue de fermentation de streptomycès, dans le même adjuvant ; groupe 1.

Le deuxième groupe reçut seulement l'adjuvant, groupe contrôle ou groupe 11.

Au 13° jour tous les animaux furent testés avec 100 gammas de B12 issue de fermentation de streptomycès.

Au 20° et au 27° jour ces animaux reçurent encore des doses tests de 100 et 10 gammas de vitamine B12.

Alors, au 27° jour, 3 des animaux **les plus** sensibilisés du groupe 1 et 3 des animaux du groupe 11 reçurent une nouvelle dose test, cette fois ci de B12 cristallisée fabriquée à partir du foie (40 gammas dans 0,20 ml).

Au 40° jour les 5 animaux restant de chaque groupe reçurent à leur tour une dose test de 20 gammas dans 0,1 ml.

Les résultats de seconde expérience qui a donc consisté à utiliser une B12 extraite du foie pour les injections tests, sont les suivants :

- le groupe 1 a présenté des réactions :
 - faiblement positives au 13° jour
 - plus forte au 20° jour
 - très forte aux 27° et 40° jours.
- aucun animal du groupe 11 n'eut de réaction positive.
- toutes les réactions positives furent maximum entre la 24° et la 72° heures.

Ainsi, ces expériences mettent en évidence la possibilité d'une sensibilisation à la vitamine B12 elle-même, plutôt qu'à des impuretés pouvant être présentes dans la préparation.

c- à l'opposé TRAINA, en 1950, échoua dans sa tentative d'obtenir une allergie à la vitamine B12, sur des cobayes.

Cet auteur, en complément d'études visant à déterminer les effets toxiques de la vitamine B12 injectée à forte dose, rechercha également la possibilité d'une allergie à la vitamine B12.

Il utilisa la technique suivante :

12 cobayes, d'un poids moyen de 400 grammes, reçurent par voie sous-cutanée 5 microgrammes de B12 quotidiennement, pendant 21 jours. Après 35 jours d'arrêt, chaque animal reçut 15 microgrammes de B12 par voie intrapéritonéale.

Aucun d'eux n'a présenté de réactions, conclut TRAINA, sans plus de détails.

Cette expérience, bien que limitée, semblait donc indiquer que les cobayes ainsi traités ne développaient aucune sensibilité.

Quant à l'étude de la toxicité faite sur la souris blanche, en voici les résultats :

à partir d'une dose de 15 microgrammes/kg injectée en intrapéritonéal, elle se traduit par un état d'agitation, avec convulsions.

à la dose de 30 microgrammes /kg, à ces manifestations s'ajoutent défaillance cardiaque et respiratoire.

L'examen anatomopathologique rapide montra une hyperémie et un oedème viscéral diffus, intense au niveau des poumons.

CHAPITRE 1V

COMMENTAIRES

-:-

1) Nous allons d'abord faire un rapide bilan des cas cliniques publiés et des tests pratiqués.

a- bilan des constatations cliniques d'accidents dûs à la vitamine B12 :

- . choc anaphylactiques sévères
6 cas (YOUNG et ULRICH, BORODULIN, ROY, MARINKOVIC, PORTIGLIATTI, HOVDING).

- . urticaire non accompagnée d'un choc anaphylactique. 3 cas (GILLESPIE, LAGERMOLM, MEYER DE SCHMID).

BEDFORD et UNGLEY ne mentionnent que des "accidents allergiques" sans plus de précision.

- . eczéma
1 cas (MEYER DE SCHMID).

- . érythème du 9° jour
2 cas (MEYER DE SCHMID)

- . quand aux manifestations acnéiques les cas, pas tous recensés, semblent nombreux (ADE, TADASSOHN, PUISSANT et coll).

b- bilan des tests qui furent pratiqués :

- . tests épicutanés
MEYER DE SCHMID (1953, 1967).
- . tests par scarification
MARINKOVIC
- . tests intradermiques
YOUNG et ULRICH, BORODULIN, MEYER
DE SCHMID (1953) HOVDING.
- . tentative de réintroduction (contre-
épreuve). BORODULIN, MARINKOWIC, GILLES Y,
MEYER DE SCHMID (érythème du 9° jour, eczéma).
- . étude du nombre des thrombocytes
après injection du produit incriminé :
LAGERMOLM.

Le test de SHELLEY et le test fenêtre ne furent utilisés dans aucune de ces observations.

. test de transformation lymphoblas-
tique. MEYER DE SCHMID (1967).

2) Réalité de l'allergie à la vitamine B12.

. le nombre d'accidents allergiques après injections de vitamine B12 apparaît ainsi peu important ; de plus on a pu voir que certaines de ces observations sont relatées de façon imprécise.

Néanmoins, au vu de ces faits cliniques (dans le plus grand nombre de cas, il s'agit d'urticaire avec ou sans choc anaphylactique) la réalité d'accidents allergiques après injection de vitamine B12 semble peu discutable.

. la preuve a pu être recherchée :

- par des tests cutanés

épidermoréaction, dont le champ d'application se limite en fait aux dermites avec sensibilisation tégumentaire,

cutiréaction et intradermoréaction, mais on sait le peu de valeur qu'ils ont dans l'étude de l'allergie médicamenteuse, qu'ils soient négatifs ou positifs ; ils ne sont de plus pas sans danger.

- par la reprise du traitement avec le produit suspecté, ce qui a entraîné parfois, dans des cas d'urticaire, des réactions de choc, aussi utiles au diagnostic que dangereuses pour le malade.

- par le test aux thrombocytes, qui semble de valeur discutée ; il n'est pratiquement pas utilisé en France.

. Tous ces tests ont pour résultats dans les meilleurs des cas, de renforcer la présomption du rôle d'allergie joué par la vitamine B 12, mais non d'apporter la preuve absolue.

. depuis quelques années les possibilités qui s'offrent à l'exploration de l'allergie médicamenteuse se sont accrues :

- non pas tant par le test fenêtre, pas toujours fidèle et lui aussi dangereux quand on utilise certains médicaments anaphylactiques.

- ni par le test de SHELLEY (test de dégranulation des basophiles) qui ne furent d'ailleurs pratiqués dans aucune de ces observations.

- mais surtout avec le test de transformation lymphoblastique (TTL) dont le principe repose sur la propriété qu'a le lymphocyte en culture de se transformer en une cellule de type lymphoblastique, quand il se trouve en présence d'un allergène spécifique. La réaction ne se produit que chez un sujet allergique ou préalablement immunisé.

Le TTL peut permettre de détecter une allergie médicamenteuse, qu'il s'agisse d'un antigène complet ou d'un haptène.

"Le test est positif quand un nombre significatif de lymphocytes cultivés en présence du médicament suspect entrent en transformation, par rapport aux mêmes cellules cultivées en l'absence d'antigène ; chaque sujet est donc son propre témoin."

La positivité nette du TTL pratiqué dans l'observation que nous avons relatée nous paraît un argument de poids permettant d'affirmer la réalité des accidents allergiques après des injections de vitamine B12. En effet, jusque là malgré des faits cliniques incontestables, la preuve biologique n'avait jamais été absolument fournie.

3) Les causes de cette allergie.

En ce qui concerne le rôle joué par les impuretés issues du liquide de culture de streptomycètes, les progrès réalisés dans la purification de la vitamine B12 (obtenue actuellement par double cristallisation) semblent bien l'avoir considérablement réduit.

Peut-on néanmoins cesser absolument d'incriminer les impuretés dans les accidents récents ? Il ne semble

pas, car maintenant pratiquement toutes les préparations de vitamine B12 sont issues de streptomycètes et on ne peut affirmer l'absence absolue de traces d'impuretés, toujours susceptibles de jouer le rôle d'allergène.

. quant à la responsabilité du conservateur, seul le phénylcarbinol a été étudié, et nous avons vu les réserves qu'on peut faire à propos du test aux thrombocytes. D'autres conservateurs, tel le Mercurothiolate sodique, n'ont jamais, à notre connaissance, fait l'objet d'études lors de l'exploration allergologique des sujets victimes d'accidents après injection de vitamine B12.

. le rôle de la molécule de vitamine B12 elle-même, soupçonné récemment, est difficile à affirmer avec certitude, car les travaux de HOVDING, MURRAY, LIPTON et STEIGMAN s'appuient sur des tests intradermiques dont nous avons vu plus haut les limites.

. reste à discuter le rôle du cobalt inclu dans la molécule ; cette hypothèse a été soulevée par ROSTENBERG, de façon indirecte, sur la positivité d'un test intradermique à la vitamine B12, chez un sujet fortement sensible au cobalt.

Aucune autre étude n'a étayé ceci ; il est impossible de retenir ce rôle sur cette seule constatation. De plus, dans notre observation, il apparaît nettement que le cobalt n'est pas en cause.

. notre observation appelle encore d'autres commentaires.

Nous avons mentionné que l'urticaire se pro-

longea après que d'antigène eut été supprimé ; nous avons alors fait le rapprochement avec ce qui est fréquemment observé avec les urticaires consécutives à la prise d'Aspirine ou d'antibiotiques. Il n'est pas impossible que l'antigène soit longuement conservé en quantité infime dans l'organisme ; c'est ce que certaines observations tendent à prouver ; mais il n'en est pas moins vrai qu'au delà d'un certain nombre de mois, cette interprétation est de plus en plus difficile à soutenir.

Par contre, le fait que l'antigène déclenchant soit le *primum movens* d'un urticaire qui, par la suite, sera entretenue par une cosensibilisation microbienne, par exemple, est fréquemment observé dans les urticaires par l'aspirine en particulier.

. enfin, les observations d'eczéma et d'érythèmes toxiques appellent des remarques particulières. L'observation d'eczéma rapportée en 1953 est survenue chez un sujet chez qui existait un intertrigo génito crural très latent ; on peut discuter à propos de cette observation, du rôle direct de la vitamine B12 ou de son rôle déclenchant d'une allergie à *candida albicans*, par exemple, dont l'intertrigo génito crural aurait été une localisation primitive ; le fait même de la reproduction de l'eczéma par de nouvelles injections de vitamine B12 n'infirmes pas totalement cette possibilité, et les explorations alors possibles étaient trop limitées pour qu'une preuve absolue ait pu être fournie.

En ce qui concerne l'érythème du 9^e jour, il est à noter qu'un seul cas a pu être exploré, où épidermo et intradermo réactions furent négatives, ce qui n'a guère de valeur mais où une reprise du traitement une semai-

ne plus tard à raison de 3 injections de 1000 gammas en 3 jours, ne s'est accompagnée d'aucune reprise des manifestations précédemment observées, en sorte que se trouve posé dans cette observation l'éternel problème des accidents de la chimiothérapie longtemps discuté à propos des accidents du Novarsenobenzol ; là où TZANCK incriminait l'intolérance, MILIAN se référait au biotrofisme, réveil d'une affection du fait de la chimiothérapie, ce qui dans ce cas devait permettre de continuer le traitement sans qu'apparaissent de nouveaux accidents allergiques.

CONCLUSIONS

-:-

A propos d'une observation d'urticaire, où, grâce au test de transformation lymphoblastique, nous avons pu apporter la preuve biologique de l'existence d'une allergie à la vitamine B12, avec absence d'allergie au cobalt inclus dans la molécule, nous avons fait une revue des accidents observés au cours du traitement par cette vitamine. Ils sont de différents ordres et ne peuvent être mis sur le même plan : les plus fréquents sont les chocs anaphylactiques, mais on peut noter également -comme dans notre cas- une urticaire, un érythème du 9^e jour, un eczéma, des acnés induites.

En fait, l'allergie réelle à la vitamine B12 est loin d'avoir été toujours évidente dans toutes les observations rapportées ; l'allergie peut difficilement être incriminée dans les acnés induites.

Il convient de se demander si, dans certains accidents anaphylactiques, comme certains auteurs l'ont affirmé, des impuretés ne sont pas en cause. On a pu incriminer le conservateur et avancer que les sujets sensibles au cobalt l'étaient également à la vitamine B12.

Notre observation montre que le cobalt ne

saurait en tout cas toujours être incriminé et il faut noter que, malgré les progrès réalisés dans l'extraction de la vitamine B12, des accidents anaphylactiques ont été observés encore récemment, ce qui a conduit à suspecter la molécule de cyano ou d'hydroxocobalamine elle-même.

La démonstration absolue de cette allergie, en dehors de notre observation, n'a pas jusqu'à été faite ; en effet, les méthodes utilisées -tests intradermiques ou épicutanés- sont toujours discutables lorsqu'il s'agit d'allergie médicamenteuse. Il est certain en tout cas que cette allergie à la vitamine B12 existe, mais il est non moins certain, étant donné la fréquence extrême de son emploi, que cette allergie est extrêmement rare.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : R. DEGOS

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ADE G.

Poussée d'eczéma séborrhéique ou acnéiforme probablement consécutive à un traitement par la vitamine B 12.
Dermatologica, mai 1958, 116, 366.

BEDFORD.

Side-effects of a preparation of vitamin B 12.
British Medical Journal 1952, 1, 690.

BOIVIN P.

Indications et limites de l'emploi de la vitamine B 12 en thérapeutique.
Revue du Praticien, Tome XI, n° 31, 3213.

BORODULIN

Choc anaphylactique : complication d'un traitement par la vitamine B 12.
Kliniceskaja Medicina, 1961, 39, n°8, 139.

GILLESPIE R.O.

Réaction allergique au cours de traitement par vitamine B 12.
The Lancet, 1955, 1, 1076.

JADASSOHN

Vitamine B 12 et poussée acnéiforme.
Dermatologica, 1958, 116, 349.

JADASSOHN

Vitamine B 12 et poussée acnéiforme.
Dermatologica, 1960, 121, n° 1-3, 102.

HOVDING G.

Anaphylactic Reaction after injection of vitamin B 12.
British Medical Journal 1968, 3, 5610, 102.

LAGERHOLM, LODIN, GENTELE

Hypersensitivity to phenylcarbinol preservative in vitamin B12 for injection.
Acta Allergologica 1958, 12, 295.

LECOQ R.

Les Vitamines ; vitamine B12
1959

LIPTON, STEIGMAN

Tuberculine type of hypersensibilization to crystalline vitamin B12 (cyanocobalamin) induced in guinea-pigs.
Journal of Allergy 1953, 34, 362.

MARINKOVIC

Un cas d'avortement dans un choc anaphylactique dû à une sensibilisation à la vitamine B12.

SEKSKI Arkhiv Celokupno lekarstvo 1962, 90, 547.

MEYER DE SCHMID

2 cas d'érythème du 9^e jour et 1 cas d'eczéma au cours de traitement par la vitamine B12 à hautes doses.

Bulletin de la société française de dermatologie 1953, nov. déc. 60, 5, 460.

NAJEAN, J. BERNARD

Anémie pernicieuse et vitamine B12, évolution des idées, concepts physiopathologiques.

Revue du praticien XVI, 14, 1887.

PINON C.

L'allergie médicamenteuse et son diagnostic par le TTL.

Thèse du doctorat 1968, Paris.

PORTIGLIATTI B.M.

Ancora in tema di incidenti da terapia vitaminica. Morte consecutiva a sommini-

trazione parenterale di vitamina B12
Minerva Medico legale 1963, 83, 4, 117

PUISSANT et coll.

Une nouvelle dermatose iatrogène ; l'acné
provoquée par la vitamine B12.

Bulletin de la Société française de der-
matologie 1967, 74, N° 6 813.

ROSTENBERG, PERKINS

Nickel and cobalt dermatitis.

Journal of allergy 1951, 22, 466.

ROY A.N.

Death after an injection of vitamin B12.

Journal of the indian medical association
1961, 36, 262.

TRAINA V.

Toxicity studies on vitamin B12 in albino
Mice.

Archiv of pathology 1950, 49, 273.

UNGLEY

Allergic reactions to liver extracts and
vitamine B12.

Vitamines and Hormons 1955, 13, 137.

YOUNG, ULRICH

Sensitivity to vitamin B12 concentrate

JAMA 1950, 143, 893.

VITAMINE B12

Gazette médicale de France 10 déc. 66,
73, N° 23.

TABLE DES MATIERES

-:-

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	19
CHAPITRE I : HISTORIQUE, STRUCTURE CHIMIQUE, PHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE B12	21
CHAPITRE II : ACCIDENTS ATTRIBUES A LA VITAMINE B12	29
CHAPITRE III : ETUDE DES FACTEURS JUGES RESPONSABLES DES ACCIDENTS ALLERGIQUES DES VITAMINES B12	45
CHAPITRE IV : COMMENTAIRES	57
CONCLUSIONS	65
Bibliographie	67

-:-

